Aus der II. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Charlottenburg-Westend
(Dirig.Arzt: Prof. Dr. Werner Schultz)

Ueber benigne Anginen mit Blutleukopenie und Neutrophilendefekt

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Berlin

vorgelegt von
Gudrun Wittlinger
aus Bietigheim

Tag der Promotion: 18. Juli 1939

Buchdruckerei Karl Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

M 123

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. W. Schultz
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Kenntnis der Symptomatologie der reinen Agranulocytose und der lymphoidzelligen Angina darf zwar als bekannt vorausgesetzt werden. Trotzdem sollen kurz die klinischen Erscheinungen, der histologische Befund und die Pathogenese dieser beiden Krankheitsbilder geschildert werden, da sich dadurch die Eigenart der im folgenden beschriebenen Sonderfälle um so deutlicher abhebt, tragen sie doch gemeinsame Züge, sowohl mit der Agranulocytose, als auch mit der lymphoidzelligen Angina.

Die Agranulocytose befällt hauptsächlich Frauen im Alter von 30 bis 60 Jahren. Eine bis dahin anscheinend gesunde Person erkrankt plötzlich an schwerer diphterieähnlicher Angina mit Schüttelfrösten, Temperaturanstieg und Uebelkeit. Im weiteren Verlauf tritt sehr bald ein sepsisähnlicher Zustand auf, der in foudroyant verlaufenden Fällen rasch zum Tode führt.

Im Blutbild fehlen die neutrophilen und eosinophylen Leukozyten ganz oder sind stark vermindert. Man findet nur wenige hundert Lymphozyten im Kubikmillimeter. Die Erythrozyten sind morphologisch und zahlenmäßig unverändert, ebenso die Thrombozyten. Die Blutungs- und Blutgerinnungszeit sind normal. Die bakteriologische Blutuntersuchung ergibt eine Flora, durch die die Aetiologie des Zustands nicht geklärt werden kann, nämlich: Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Pneumokokkus mucosus, Pyoceaneus, Bact. coli.

Nach Ansicht von W. Schultz ist die Symptomatologie der reinen Agranulocytose auf eine allgemeine Irresistenz zahlreicher Gewebe gegenüber toxischen oder infektiös-toxischen Einflüssen zurückzuführen. Es ist anzunehmen, daß — außer den antibakteriellen Eigenschaften der Neutrophilen im kreisenden Blut — andere physiologische Funktionen derselben eine Rolle spielen, die ausschließlich beim Durchströmen der Gewebe zur Geltung kommen. So ist zu verstehen, daß eine besondere Neigung zu Nekrosen gerade an Schleimhäuten mit Anhäufung größerer Lymphozytenmassen besteht, da es hierbei zu einer Störung im Gleichgewicht des Antagonismus zwischen lymphatischem Apparat und dem myeloischen System kommt. Man findet daher Nekrosen und entzündliche Prozesse in erster Linie im Bereich des gesamten Intestinaltraktus, auch besonderer Umschlagstellen(Vaginaleingang, Praeputium, Anus), ferner der äusseren Haut und innerer Organe: wie Leber, Milz, Knochenmark und Tonsillen. Hautveränderungen wie Erytheme, Bläschen und Nekrosen können ebenfalls auf Grund einer Agranulocytose entstehen.

In sogenannten aplastischen Fällen von Agranulocytose ist bei Sternalpunktionen und Knochenmarksuntersuchungen an der Leiche ein völliger Defekt der granulierten Zellen, der Neutrophilen und Eosinophilen festzustellen, bei unveränderter Bildung der Erythrozyten und Thrombozyten. Man findet aber auch Agranulocytosen mit unreifem myelocytärem und promyelocytärem Mark und gelegentlicher Markhyperplasie, sowie Fälle, bei denen nur ausschwemmungsfähige Neutrophile in dem sonst wenig veränderten Knochenmark fehlen. Es sind Fälle mit Reifungshemmung (Maturation arrest) beobachtet worden, sowie solche Fälle, in denen eine Art Blockade die physiologische Ausschwemmung zirkulationsfähiger Neutrophiler hemmt.

Wichtig ist noch die Tatsache, daß bei der Agranulocytose eine Fibronopenie im Blut von 0,08 bis 0,1% besteht (Poetzel), was aber keine hämorrhagische Diathese verursachen muß.

Pathogenetisch kommen für die Entstehung der Agranulocytose drei Momente in Betracht: 1. eine aktive Zerstörung des Granulocytenmutterbodens, 2. eine leukoklasische Krise, 3. schließlich können die beiden Ursachen getrennt auftreten.

Die Aetiologie der Agranulocytose ist in einer Reihe von Fällen noch völlig unklar. Selten tritt sie während der Gravidität auf. Die symptomatische Form der Agranulocytose kommt auf infektiös-toxischer Basis zustande, also im Anschluß an: Sepsis, Grippe, Typhus, Pneumonie, Tuberkulose, Lymphogranulomatose, Typhusvaccinekur, Impfmalaria.

Ferner sind die hypersplenischen Formen zu nennen: Kala-Azar, Malaria-Milz, Milztuberkulose.

Am häufigsten finden wir die Agranulocytose bei Knochenmarksschädigungen auf medikamentös-toxischer Basis und zwar nach: Salvarsan, Mesurol, Sanacrysin, Solganal, Neostibosan, Dinitrophenol, Amidopyrin, Cinchophen und Chinin.

Sabrazès unterscheidet zwischen der „reinen" Agranulocytose (Schultz), und dem Syndrom der Agranulocytose, worunter er in der Hauptsache die Agranulocytosen auf medikamentös-toxischer und infektiös-toxischer Grundlage versteht. Neben einigen kleinen Abweichungen in den Symptomen gibt er als wichtigsten Unterschied ein Auftreten von jugendlichen Leukozyten, Myelozyten und Myeloblasten im strömenden Blut an, ohne daß man daraus Schlüsse auf die Prognose ziehen könnte.

Bei der lymphoidzelligen Angina handelt es sich um eine generalisierte Systemerkrankung der lymphatischen Organe. Die lymphoidzellige Angina ist eine akute Infektionskrankheit und es ist anzunehmen, daß sie eine Krankheit „sui generis" mit eigenem lymphotropem Erreger

darstellt. Die Uebertragung erfolgt durch gesunde Infektionsträger, die Uebertragung von Mensch zu Mensch ist selten.

In der Regel werden Jugendliche im Alter von 16 bis 25 Jahren befallen.

Die Krankheit beginnt meist wie eine Angina, lacunär, pseudomembranös oder nekrotisierend. Es besteht ein Foetor ex ore, der aber oft von dem fad-süßlichen Foetor der Diphtherie zu unterscheiden ist. Häufig kommt noch eine Gingivitis hinzu. Gleichzeitig tritt eine generalisierte Lymphdrüsenschwellung auf, ebenso eine Leber- und Milzschwellung.

In einzelnen Fällen wird ein rötelähnliches Exanthem und Ikterus beobachtet. Das Fieber ist teils kontinuierlich, teils remittierend. Die Dauer der Erkrankung währt 5—26 Tage. Eine haemorrhagische Diathese gehört nicht zum Krankheitsbild, kann aber gelegentlich vorhanden sein. Die Rekonvaleszenz pflegt sich außerordentlich lange hinzuziehen.

Blutbefund: Durchschnittlich werden 4800 bis 27000 Leukozyten im Kubikmillimeter gezählt. Davon gehören bis zu 90% zu den „lymphoiden" Zellen. Unter Lymphoidzellen versteht man nach Arneth typische Lymphozyten und typische Monozyten, außerdem aber eine große Anzahl schwer unterzubringender Formen vom Charakter der „plasmazellulären Monozytoiden", die nach Schultz und Mirisch für die lymphoidzellige Angina charakteristisch sind. Eine scharfe morphologische Trennung zwischen Monozyten und Lymphozyten ist undurchführbar. Es sind große Formen von monozytenähnlichen Zellen, deren Kerne mehr oder weniger deutlich lymphozytenartig strukturiert sind und die einen breiten, mehr oder weniger tief dunkelblau gefärbten Protoplasmaleib zeigen. Es sind also atypische Zellen, die eine Störung im Entwicklungsgang der Lymphozyten darstellen. Die Entstehung der Monozyten ist noch völlig unklar, während die Lymphozyten entweder in den Lymphknoten oder aber autochthon aus dem Mesenchym entstehen können. Beispielsweise tritt bei der lymphoidzelligen Angina am Trapeziusrand eine Drüsenschwellung an atypischer Stelle auf. Dabei ist es unwahrscheinlich, daß die Lymphozyten aus dem Blutkreislauf stammen, da ja nicht anzunehmen ist, daß die Lymphozyten elektiv aus dem Blut auswandern. Viel überzeugender scheint es, daß sie aus dem ontogentisch älteren Mesenchym hervorgehen.

Emil Schwarz ist der Auffassung, daß es sich um eine Störung der entwicklungsmechanischen Kräfte handelt: die Reticuloendothelien, von denen im Sinne des Trialismus die Monozyten abgeleitet werden, erfahren ein Manifestwerden ihrer schlummernden lymphozytären Potenzen.

Ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel haben wir in der Serumreaktion nach Paul und Bunnel, die bei Kranken mit lymphoidzelliger Angina auch in stärkeren Verdünnungen positiv ausfällt. Die Wassermannsche Reaktion pflegt meist negativ zu sein.

Die bakteriologischen Untersuchungen ergeben in der ersten Krankheitswoche fusiforme Stäbchen und Spirillen im Abstrich. Nyfeldt fand im Blut ein Bacterium monocytogenes hominis, das er züchten konnte und das dem Bact. monocytogenes von Murry, Webb und Swann nahesteht.

Pathologisch-anatomisch zeigen frisch exstirpierte Drüsen eine Wucherung des retikuloendothelialen und lymphatischen Apparates. Nach Freemann soll auch eine lymphatische Metaplasie des Knochenmarks bestehen.

Nosologische Stellung: W. Schultz hält die lymphoidzellige Angina für eine Krankheitsenität eigener Art und für keine konstitutionelle Reaktionsform, da bei Streptokokkenkomplikationen und Injektionen von leukozytoseerregenden Stoffen sich das Blutbild schlagartig ändert.

Sabrazès glaubt dagegen, daß durch eine andere Krankheit, wie sie bei drei von zehn beobachteten Fällen von lymphoidzelliger Angina zunächst bestand (Typhus und Lymphogranuloma inguinale), das Auftreten der lymphoidzelligen Angina begünstigt wird, da die Lymphopoëse durch eine Schädigung des lymphatischen Apparats gestört ist.

Pathogenetisch stellt die Angina lediglich eine Manifestation der Allgemeinerkrankung des lymphatischen Apparats dar, wobei nicht anzunehmen ist, daß die Tonsillen mit der Eingangspforte der vermutlichen Erreger identisch sind.

Prognostisch ist die lymphoidzellige Angina durchaus günstig zu beurteilen.

Es sollen nun die Krankheitsbilder von drei Patienten geschildert werden, die auf der zweiten inneren Abteilung des Krankenhauses Westend beobachtet wurden. Es handelt sich, wie bereits oben erwähnt, um Sonderfälle, da sie eine Zwischenstellung zwischen Agranulocytose und lymphoidzelliger Angina einnehmen, wahrscheinlich aber mit keiner der beiden Formen etwas zu tun haben. Aus der amerikanischen Literatur wurden drei, aus der italienischen einer und aus der französischen zwei ähnlich gelagerte Fälle herangezogen.

Bericht über die selbstbeobachteten Fälle.

Fall 1: J.K., 34 Jahre alt, Werkzeugmacher, kommt am 10. 3. 1938 zur Aufnahme auf die II. Innere Abteilung des Krankenhauses Westend.

Vorgeschichte: In der Familie sind keine besonderen Krankheiten bekannt.

Patient hatte als Kind Masern. Seit Beginn der Jugend bis jetzt litt Patient im Herbst und Frühjahr immer an Halsentzündungen mit Fieber, die in 2—3 Tagen abklangen. 1930 hatte Patient eine absedierende Angina, im Anschluß daran trat eine Nierensteinkolik auf, wobei der Stein abging. Patient wurde wegen der häufigen Halserkrankungen zwecks Resistenzsteigerung vom Arzt in der letzten Zeit mit Traubenzucker- und Calciuminjektionen behandelt. Während der letzten Jahre wurde vom behandelnden Arzt das Blutbild kontrolliert, das nach Angabe des Arztes immer normal gewesen sein soll. Im Beruf kommt Patient mit blutschädigenden Stoffen nicht in Berührung.

Die jetzige Erkrankung begann am 2. 3. 1938 mit Kopfschmerzen, Mattigkeit und Schwitzen bei der Arbeit. Am 8. 3. traten Halsschmerzen auf, Patient fühlte sich sehr matt und war appetitlos. Am 9. 3. ergab ein Blutbild eine starke Lymphozytose mit fast völligem Fehlen der Neutrophilen. Der behandelnde Arzt weist Patient deshalb ein, unter dem Verdacht auf Agranulocytose oder lymphoidzellige Angina. An Medikamenten hat Patient nichts Besonderes, kein Pyramidon oder verwandte Stoffe bekommen.

Befund bei der Aufnahme am 10. 3. 1938: Schlanker Patient, hochfieberhaft (Temperatur 39,0° rektal), in ausreichendem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und Schleimhäute mäßig durchblutet.

Kopf: Nervenaustrittsstellen nicht klopf- oder druckempfindlich. **Augen**: Pupillen beiderseits mittelweit und rund, reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. **Nase** und **Ohren** ohne krankhaften Befund. **Mundhöhle**: Zunge feucht, leicht belegt. Rachenring gerötet. **Tonsillen** gerötet, leicht geschwollen. Auf beiden Tonsillen **geringe stecknadelkopfgroße, gelbliche Beläge.**

Hals: Kieferwinkeldrüsen beiderseits etwas vergrößert. In den Achselhöhlen bohnengroße Lymphdrüsen. Sonst keine Drüsenschwellungen.

Brustkorb: Gute Atemexkursionen beiderseits. **Herz** und **Lunge** ohne krankhaften Befund. **Puls** 110 pro Minute, regelmäßig.

Bauchdecken: Weich und gut eindrückbar. **Milz** und **Leber** nicht zu tasten, auch perkutorisch nicht vergrößert.

Gliedmaßen: Aktiv und passiv frei beweglich.

Reflexe: Patellarsehnenreflexe und Achillessehnenreflexe beiderseits positiv Keine pathologischen Reflexe.

Blutdruck: RR 110/60.

Urin: Eiweiß schwach positiv, Zucker und Gallenfarbstoffe nicht vorhanden. Sediment: ohne krankhaften Befund.

Senkung der Erythrozyten nach Westergreen: 32/60.

Wassermann'sche Reaktion: negativ.

Blutbefund: Hämoglobin 90%, Erythrozyten 4 480 000, Leukozyten 3 400. Das Differentialblutbild ergibt 67% Lymphozyten, 32% Monozyten + Uebergangsformen = 99% Lymphoidzellen, und 1% segmentierte Leukozyten.

Zählung der Lymphozyten nach Arneth:

Gesamtzahl	Lymphozytenblutbild (%)														
	Klein					Mittel					Groß				
	Gezahl	R	W	T	S	Gezahl	R	W	T	S	Gezahl	R	W	T	S
67	25	24	1	—	—	12	1	9	2	—	30	—	19	9	2

Uebergangszellen und Monocyten: I. Klasse: W-Zellen 18
T-Zellen 13

II. Klasse: 2K 1
2S -
1K1S -

11. 3. 38: Die Temperatur des Patienten steigt gegen Abend auf 39,6° an, Puls 108 in der Minute. Das Allgemeinbefinden ist unverändert. Blutbild: 3600 Leukozyten. Differenzialzählung: Lymphoidzellen 98%, Segmentkernige 2%. — Die Agglutination nach Paul und Bunnel ist negativ. In den Nasen- und Rachenabstrichen finden sich keine Diphtheriebazillen und keine Fusospirillose.

12. 3. 38: Nach einer unruhigen Nacht fühlt sich Patient am Morgen etwas frischer. Temperatur schwankt zwischen 37,4 und 38°, Puls zwischen 68 und 72 in der Minute.

13. 3. 38: Patient ist fieberfrei, Rachen- und Tonsillenbefund völlig normal. Das Allgemeinbefinden hat sich wesentlich gebessert, Patient ist nur noch etwas matt. Körpergewicht 55,6 kg.

14. 3. 38: Patient fühlt sich völlig wohl, der Appetit nimmt zu. Temperatur und Puls bleiben weiterhin normal. Die Leukozyten betragen immer noch 3600. Die Differentialzählung ergibt: Stabkernige

4%, Segmentkernige 19%, Lymphozyten 62%, Monozyten 12%, Eosinophile 2%, Reizungsformen 1%. Die wiederholte Reaktion nach Paul und Bunnel fällt erneut negativ aus. Die Milz ist nicht zu tasten.

15. 3. 38: Das Wohlbefinden hält weiterhin an. Schlaf und Appetit sind gut. Temperatur und Puls wie am Vortag.

16. 3. 38: Das Blutbild zeigt ein Ansteigen der Leukozyten auf 4800, gleichzeitig nimmt die Zahl der Lymphozyten zugunsten der Neutrophilen ab. Differentialblutbild: Stabkernige 3%, Segmentkernige 33%, Lymphozyten 54%, Monozyten 5%, Eosinophile 5%.

17. 3. 38: Die Genesung schreitet fort, Patient darf aufstehen. Temperatur um 37°, Puls 80 i. d. Min.

18. 3. 38: Blutbild: Leukozyten 4400. Differentialzählung: Stabkernige 8%, Segmentkernige 55%, Lymphozyten 32%, Monozyten 4%, Eosinophile 1%.

20. 3. 38: Patient erholt sich zusehends, ißt gut und hat 5 kg an Gewicht zugenommen.

22. 3. 38: Im Blutbild ist weiterhin ein Ansteigen der Leukozyten auf 6600 zu beobachten. Differentialzählung: Segmentkernige 53%, Lymphozyten 43%, Monozyten 3%, Eosinophile 1%.

24. 3. 38: Das subjektive und objektive Wohlbefinden hält an. Die Leukozyten sind auf 8000 im mm^3 angestiegen. Differentialblutbild: Segmentkernige 60%, Lymphozyten 31%, Monozyten 6%, Eosinophile 3%, Hämoglobin 80%, Erythrozyten 4 480 000.

26. 3. 38: Patient wird wesentlich gebessert bei völligem Wohlbefinden entlassen. Das Blutbild zeigt normale Werte: Leukozyten 8000, Segmentkernige 74%, Lymphozyten 19%, Monozyten 3%, Eosinophile 4%.

Therapie.

Bei dem raschen, komplikationslosen Krankheitsverlauf ohne nennenswerte subjektive Beschwerden beschränkten wir uns auf kleine Arsengaben. Patient erhielt vom 5. Krankheitstag ab Sol. Fowleri zunächst in steigenden und dann wieder in fallenden Dosen bis zum 11. Krankheitstag.

Das Blutbild unseres Falles K.

Bei Durchsicht der beim Beginn der Krankheit gewonnenen Blutausstriche finden wir kleine, mittelgroße und große Lymphozyten von etwa normalem Aussehen und annähernd normaler Kernstruktur. Die Kerne

sind zum Teil gelappt und eingebuchtet. Ferner werden typische Monozyten beobachtet. Außerdem aber finden wir eine ganze Reihe der für die lymphoidzellige Angina charakteristischen „plasmazellulären Monozytoiden", die wir oben schon näher beschrieben haben.

Plättchen sind reichlich vorhanden. Myelozyten und Myeloblasten wurden bei den häufigen Blutuntersuchungen nie beobachtet.

Zusammenfassung.

Ein 34-jähriger, männlicher Patient, der von Jugend auf an Anginen litt und bei dem 1930 im Anschluß an eine abszedierende Angina eine Nierensteinkolik mit Abgang des Steines aufgetreten war, erkrankt plötzlich aus völligem Wohlbefinden heraus unter den Anzeichen einer akuten Infektion. Zunächst bestehen Kopfschmerzen, Mattigkeit und Neigung zu Schweißen. Nach einer Woche etwa tritt plötzlich unter zunehmendem Krankheitsgefühl und Frösteln hohes Fieber und Halsschmerzen auf. Das Fieber hält nur wenige Tage an und fällt dann lytisch zur Norm ab, ohne nochmals anzusteigen. Gleichzeitig mit dem Fieberabfall lassen die Halsbeschwerden nach und Patient erholt sich in der Folgezeit sichtlich.

Die objektiven Befunde sind verhältnismäßig gering:

Mäßige Schwellung der Hals- und Achsellymphdrüsen, keine Milzschwellung; leichte Rötung und Schwellung der Tonsillen mit geringen stecknadelkopfgroßen, gelblichen Belägen. Die Nasen- und Rachenabstriche ergaben keine Diphtheriebazillen und Fusospirillose.

Interessant ist das Blutbild: Bei einer Leukopenie von 3 400 Leukozyten im Kubikmillimeter finden wir eine absolute und relative Lymphozytose bei fast völligem Fehlen der granulierten Zellen. Ferner werden aber noch die nach Schultz und Mirisch für lymphoidzellige Angina charakteristischen monozytoiden Reizungsformen beobachtet.

Das rote Blutbild zeigt keine Abweichung von der Norm. Die Thrombozyten bieten morphologisch und zahlenmäßig keine Veränderung.

Im Verlauf der komplikationslosen Genesungszeit wird das Blutbild wieder normal, alle Krankheitserscheinungen klingen restlos ab.

Ob die Arsenmedikation in irgend einer Hinsicht den Krankheitsverlauf beeinflußt hat, läßt sich nicht sicher beurteilen.

Abgrenzung des Krankheitsbildes gegenüber der lymphoidzelligen Angina:

1. die ausgesprochene Leukopenie in unserem Fall spricht gegen eine lymphoidzellige Angina, bei der meist eine deutliche Leukozytose zu den charakteristischen Symptomen gehört.
2. die geringen Lymphdrüsenschwellungen, sowie das Fehlen einer Milzschwellung im Gegensatz zu den ausgedehnten, generalisierten Lymphdrüsenschwellungen und der stets vorhandenen deutlichen Milzschwellung bei lymphoidzelliger Angina.
3. die Paul und Bunnel'sche Agglutinationsprobe mit Hammelblutkörperchen ist in unserem Fall zweimal negativ ausgefallen, während sie nach Ergebnissen von Boveri und Höring bei der lymphoidzelligen Angina bis in hohe Verdünnungsgrade positiv ist.
4. die relativ kurze Krankheitsdauer mit rascher Genesung spricht ebenfalls gegen die lymphoidzellige Angina, bei der die Rekonvaleszentenzeit sehr lang währt.

Abgrenzung gegenüber der Agranulocytose:

1. die Agranulocytose in ihrer reinen Form verläuft häufig tödlich. Von der chronisch-rezidivierenden Form der Agranulocytose unterscheidet sich unser Fall durch:
2. das Fehlen aller Symptome, die sonst bei Agranulocytose beobachtet werden: Nekrosen, Gangrän, Ikterus.
3. die relativ hohen Leukozytenwerte (3 400—3 600), die bei Agranulocytose auch in gut verlaufenden Rezidiven wesentlich tiefer liegen.
4. die völlige „restitutio ad integrum" des Blutbilds, während bei chronisch rezidivierender Agranulocytose auch in subjektiv gesunden Zeiten eine relative und absolute Granulozytopenie besteht.
5. die Hals- und Achsellymphdrüsenschwellung, die bei Agranulocytose nicht beobachtet ist.

Für die Differentialdiagnose muß noch

1. die akute aleukozytämische Leukämie und
2. die aplastische Anämie herangezogen werden.

ad 1: Gegen die akute aleukozytämische Leukämie spricht der Ausgang in Genesung und das Fehlen sämtlicher für eine Leukämie charakteristischer, blutpathologischer Zellformen.

ad 2: Hierzu ist zu sagen, daß bei der aplastischen Anämie ebenfalls hochgradige Leukopenien und Granulozytopenien gefunden werden, außer-

dem aber eine Neigung zu Blutungen und starke Herabsetzung der Thrombozytenwerte besteht, während in unserem Fall keinerlei Blutung und eine normale Thrombozytenzahl beobachtet wurde.

Fall 2: R. v. F., 26 Jahre alt, Ehefrau, kommt am 24. 11. 1938 in unsere Behandlung.

Vorgeschichte: Keine Erb- und Stoffwechselkrankheiten in der Familie.

Von Kinderkrankheiten hat Patientin Masern und Windpocken durchgemacht. Sonst war sie angeblich nie ernstlich krank.

Die jetzige Erkrankung begann am 22. 11. 38 mit leichten Halsschmerzen. Patientin stellte selbst einen geringen Belag auf den Mandeln fest. Sie fühlte sich aber in ihrem Allgemeinbefinden nicht wesentlich beeinträchtigt und legte sich deshalb nicht zu Bett.

Am 24. 11. stellte Patientin eine leichte Rötung des ganzen Körpers fest, sowie eine Entzündung am Zahnfleisch der unteren Schneidezähne. Sie wird deshalb am 24. 11. unter der Diagnose Stomatitis (aphtosa?) auf die II. Innere Abteilung des Krankenhauses Westend eingewiesen.

Befund bei der Aufnahme am 24. 11. 38: 26-jährige, schlanke Patientin in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Oedeme.

Ueber den ganzen Rumpf breitet sich ein kleinfleckiges, rötliches Exanthem aus, das sich nicht über das Hautniveau erhebt und etwa rubeoliformen Charakter hat. Das Schenkeldreieck ist ausgespart. Typische Nackendrüsen sind nicht zu tasten. Temperatur rektal 36,8°, Puls 96, gut gefüllt.

Kopf: Nervenaustrittsstellen nicht klopf- und druckempfindlich. Augen: Conjunktiven o. B. Beweglichkeit frei. Pupillen reagieren prompt auf Licht und Convergenz. Nase und Ohren ohne krankhaften Befund. Mundhöhle: Zunge feucht, nicht belegt. Wangenschleimhaut intakt. Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit des Zahnfleischs von Unter- und Oberkiefer. Paradentose der unteren Schneidezähne. Rachen leicht gerötet. Tonsillen etwas geschwollen, ohne Belag.

Hals: Die rechte Kieferwinkeldrüse ist leicht geschwollen und schmerzhaft

Thorax: Symmetrisch, beiderseits gute Atemexkursionen. In der rechten Achselhöhle ist eine kleine Lymphdrüse zu tasten.

Lungen und Herz ohne krankhaften Befund.

Bauchdecken: Weich und gut eindrückbar, nirgends eine Resistenz palpabel. Leber und Milz nicht tastbar.

Gliedmaßen: Aktiv und passiv frei beweglich.

Reflexe: Patellarsehnenreflexe und Achillessehnenreflexe beiderseits auslösbar, keine pathologischen Reflexe.

Urin: Eiweiß und Zucker negativ. Sediment: Schleim, mäßig Oxalate.

Verlauf:

25. 11. 38: Patientin hat gut geschlafen und fühlt sich unverändert wohl. Patientin ißt mit Appetit. Temperatur 37,0°, Puls um 90 i. d. Min. Auffallend ist das Blutbild: Man zählt 3800 Leukozyten im Kubikmillimeter. Differentialzählung: Stabkernige 5%, Segmentkernige 32%, Lymphozyten 51%, Monozyten 9%, Myelozyten 3%. — Bakteriologisch lassen sich im Nasen- und Rachenabstrich keine Erreger nachweisen. — Die Agglutinationsprobe nach Paul und Bunnel fällt nur in den ersten beiden Röhrchen positiv aus, aber nicht in Verdünnungen, sodaß die Reaktion nicht als positiv gewertet werden kann.

26. 11. 38: Patientin wird bei völligem Wohlbefinden und normaler Temperatur gebessert in privatärztliche Behandlung entlassen.

Therapie.

Da das Allgemeinbefinden in keiner Weise beeinträchtigt ist, erstreckt sich die Behandlung lediglich auf den lokalen Prozeß im Mund. Auf Jodoformgaze-Einlagen und Mundspülungen mit Myrrhentinktur tritt in kurzer Zeit eine Besserung der Beschwerden ein.

Zusammenfassung

Eine 26-jährige, bis dahin gesunde Patientin wird wegen einem nach Angina aufgetretenen, universellen Exanthem in unsere Behandlung aufgenommen. Das Allgemeinbefinden ist nicht gestört, auch bestehen keine Temperatursteigerungen, lediglich eine Schwellung und Schmerzhaftigkeit des gesamten Zahnfleischs.

Die objektiven Befunde sind folgende: Der ganze Stamm mit Ausnahme des Schenkeldreiecks ist von einem kleinfleckigen, rötlichen Exanthem bedeckt, das sich nicht über das Niveau der Haut erhebt und nicht juckt. Typische Nackendrüsen, die für Röteln sprechen würden, sind nicht vorhanden. Es besteht lediglich eine geringe Schwellung der rechten Kieferwinkel- und Achselymphdrüse.

Der Rachen ist etwas gerötet, die Tonsillen sind geschwollen, haben aber keine Beläge. Die gesamte Gingiva ist gerötet, geschwollen und schmerzt. Nekrosen können nicht festgestellt werden, nur eine Paradentose der unteren Schneidezähne. Die Nasen- und Rachenabstriche ergeben bakteriologisch keine Erreger, die für das Krankheitsbild charakteristisch sein könnten.

Im Blutbild findet sich eine Leukopenie von 3 800 Leukozyten im Kubikmillimeter mit Linksverschiebung. Es besteht eine relative Lymphozytose von 51%, außerdem treten 3% Myelozyten auf, die Monozyten sind nicht vermehrt.

Die Therapie ist bei den geringen subjektiven Befunden rein symptomatisch.

Zur Unterscheidung zwischen lymphoidzelliger Angina ist zu sagen:

1. daß eine generalisierte Lymphdrüsen- und Milzschwellung, wie sie bei lymphoidzelliger Angina vorhanden ist, fehlte.
2. daß die für die lymphoidzellige Angina charakteristischen „plasmazellulären Monozytoiden" nicht beobachtet wurden.
3. daß die Agglutinationsprobe nach Paul und Bunnel nicht verwertbar ist, während sie bei lymphoidzelliger Angina stets positiv ausfällt.
4. daß die Patientin keine Temperaturen hatte, und weder subjektiv noch objektiv ernstlich krank war, während bei lymphoidzelliger Angina das Allgemeinbefinden schwer gestört ist und die Patienten sich nur langsam erholen.
5. daß in unserem Fall eine Leukopenie bestand, wogegen man bei lymphoidzelliger Angina eine ausgesprochene Leukocytose findet.

Differentialdiagnostisch wäre

1. noch an eine Stomatitis aphtosa zu denken, die durch Genuß von Milch kranker Kühe entsteht, die an Maul- und Klauenseuche leiden. Jedoch konnten am Zahnfleisch der Patientin außer Rötung und Schwellung keine typischen Aphten festgestellt werden. Ferner fehlte die Bläschenbildung an Fingern und Nägeln, die sonst bei einer Infektion durch den Erreger der Maul- und Klauenseuche aufzutreten pflegt. Schließlich spricht das vorhandene Exanthem gegen eine Aphtenseuche.

2. gegen die Annahme, daß es sich bei unserem Fall um Röteln handeln könnte, spricht der Beginn mit einer Angina und das Fehlen jeglicher Nackendrüsen, die für Röteln typisch sind.

3. eine Agranulocytose läßt sich trotz der bestehenden Leukopenie und der Prozesse im Mund durch die Tatsache ausschließen, daß sich im Blutbild 32% segmentierte weiße Zellen finden.

Fall 3: H. v. F., 34 Jahre alt, Ingenieur, wurde am 1. 4. 1938 bei uns aufgenommen.

Vorgeschichte: In der Familie sind keine Erbkrankheiten bekannt.

Patient hatte als Kind Masern und Lungenentzündung, war aber späterhin nie ernstlich krank. Von einem Autounfall 1929 mit Schädelbruch und Gehirnerschütterung blieb ein starker Tremor der Hände und eine gewisse Leichterregbarkeit zurück.

Mitte Februar 1938 trat an Stamm und Extremitäten eine heftige Rötung und Schwellung der Haut auf, verbunden mit Juckreiz. Als Ursache gibt Patient das Einatmen von Desinfektionsgas (Schwefelgas) an.

Die jetzige Erkrankung begann mit einer Erkältung beim Skilaufen am 28. 2. 38. In den folgenden Wochen traten Müdigkeit und Halsschmerzen bei subfebrilen Temperaturen auf, gleichzeitig wurde eine beträchtliche Gewichtsabnahme beobachtet. Am 1. 4. 38 erfolgt die Einweisung ins Krankenhaus.

Befund bei der Aufnahme am 1. 4. 38: Mittelgroßer, schlanker Patient in ausreichendem Ernährungs- und Kräftezustand, Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Feine Schüppung der Haut am ganzen Körper. Keine Cyanose, keine Oedeme.

Kopf: Frei beweglich. Nervenaustrittsstellen nicht klopf- oder druckempfindlich. Augen: Pupillen reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Nase und Ohren ohne krankhaften Befund. Mundhöhle: Zunge feucht, belegt. Rachenring gerötet. Tonsillen geschwollen mit graugelblichen, lacunären Belägen bedeckt.

Hals: Beiderseits etwa bohnengroße Kieferwinkeldrüsen. Keine Struma.

Thorax: Symmetrisch, Atemexkursionen ausgiebig und seitengleich. Lungen: Grenzen an normaler Stelle, verschieblich. Ueber beiden Lungen voller Klopfschall, nirgends Schallverkürzung, über allen Teilen Vesikuläratmen.

Herz: Grenzen nicht verbreitert, Töne rein, Aktion regelmäßig.

Abdomen: weich und eindrückbar, Leber und Milz sind nicht zu tasten.

Extremitäten: Frei beweglich, an beiden Händen starker, feinschlägiger Tremor.

Reflexe: Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits auslösbar, keine pathologischen Reflexe.

Blutdruck: RR 90/55. Temperatur: 39,0° rektal. Puls: 92 pro Minute.

Harn: Eiweiß und Zucker negativ. Sediment: Ziegelmehl.

Blutbefund: 8400 Leukozyten im Kubikmillimeter. Differentialzählung: Stabkernige 2%, Segmentkernige 34%, Lymphozyten 61%, Monozyten 3%.

Verlauf:

2. 4. 38: Patient fühlt sich nach einer unruhigen Nacht matt. Temperatur schwankt zwischen 39° und 38,2°. Bakteriologische Untersuchungen des Nasen- und Rachenabstrichs lassen Diphtherie und Plaut-Vincent'sche Angina ausschließen.

3. 4. 38: Temperatur etwas niedriger wie am Vortag, das Befinden ist unverändert. Die Beläge sind etwas zurückgegangen.

4. 4. 38: Erneutes Ansteigen der Temperatur auf 39°, Puls um 88 i. d. Min. Die Agglutinationsprobe nach Paul und Bunnel zeigt nur im ersten Röhrchen einen positiven Ausfall, alle übrigen sind negativ, so daß die Probe negativ gewertet werden muß. Die Wassermannsche Reaktion weist Eigenhemmung auf.

5. 4. 38: Lytischer Abfall der Temperatur auf 37,6° bei leidlichem Wohlbefinden. Die Beläge sind fast völlig geschwunden, Milz weiter nicht zu tasten. Blutbefund: 8000 Leukozyten im Kubikmillimeter Blut, Differentialzählung: Stabkernige 4%, Segmentkernige 12%, Lymphozyten 72%, Monozyten 10%.

7. 4. 38: Völliges Wohlbefinden. Temperatur und Puls normal. Die Beläge auf den Tonsillen sind völlig geschwunden. Die wiederholte Paul und Bunnel'sche Reaktion ist negativ. Milz nicht palpabel. Die linke Kieferwinkeldrüse ist knapp bohnengroß, die rechte etwa erbsengroß.

8. 4. 38: Weiterhin normale Temperatur. Die Wassermann'sche Reaktion ist negativ. Blutbefund: Leukozyten 6200, Segmentkernige 24%, Lymphozyten 70%, Monozyten 4%, Eosinophile 2%.

10. 4. 38: Unverändertes Wohlbefinden. Gewichtszunahme von $^1/_2$ kg.

11. 4. 38: Blutbild: Leukozyten 8400, Stabkernige 4%, Segmentkernige 28%, Lymphozyten 62%, Monozyten 6%.

13. 4. 38: Patient wird bei völligem Wohlbefinden geheilt entlassen.

Therapie.

Zunächst beschränkte sich die Behandlung auf rein lokale Maßnahmen, um die subjektiven Beschwerden zu lindern. Der Kranke erhielt Targophagin-Tabletten, feuchte Halsumschläge und mußte mehrmals am Tage gurgeln. Außerdem wurden Hypnotika (Evipan und Somnacetin) verordnet. Später erhielt der Kranke Arsen in Form von Sol. Fowleri, zuerst in steigenden, dann in fallenden Dosen.

Zusammenfassend kann hierzu gesagt werden, daß die Erkrankung nach einer unbedeutenden Erkältung mit folgenden subfebrilen Temperaturen und ständiger Mattigkeit mit hohem Fieber begann. Gleichzeitig traten heftige Halsschmerzen und Appetitlosigkeit auf. Die Temperatur hält sich etwa vier Tage auf derselben Höhe und weist nur geringe Schwankungen auf. Vom achten Krankheitstag ab ist die Temperatur völlig normal und zeigt auch während der folgenden, komplikationslosen Genesungszeit keinen Anstieg mehr.

Folgende objektiven Befunde wurden erhoben: Beide Tonsillen sind geschwollen und gerötet und zeigen lacunäre, schmierige Beläge von graugelblicher Farbe. Die Kieferwinkeldrüsen sind beiderseits geschwollen und mäßig druckempfindlich. Sonst keine Drüsenschwellungen, die Milz konnte während der ganzen Krankheitsdauer nicht getastet werden. — Bakteriologisch konnten weder Diphtheriebazillen noch eine Fusospirillose nachgewiesen werden. Das Blutbild zeigt eine normale Leukozytenzahl, dagegen stellt sich bei der Differentialzählung eine beträchtliche Abweichung von der Norm heraus. Es besteht eine starke relative und absolute Lymphozytose bei deutlicher Granulozytopenie. Die Monozyten weisen keine Vermehrung auf. Während der ganzen Erkrankung bleibt die Zahl der Lymphozyten hoch, während die Monozytenzahl sich kaum ändert.

Im Verlauf der Genesungszeit verlieren sich die Beläge auf den Tonsillen verhältnismäßig rasch, die Drüsenschwellungen bilden sich zurück. Nur die Lymphozytenzahl bleibt hoch. Die therapeutischen Maßnahmen waren zunächst symptomatisch. Auch hier ist nicht mit Sicherheit zu sagen, ob die Arsenmedikation irgendeinen Einfluß auf den Krankheitsverlauf ausgeübt hat.

Von der lymphoidzelligen Angina unterscheidet sich Fall 3 durch folgende Punkte:

1. generalisierte Lymphdrüsenschwellungen und Milzschwellung fehlen.

2. die nach Schulz und Mirisch für lymphoidzellige Angina charakteristischen „plasmazellulären Monozytoiden" wurden nie beobachtet.
3. die Serumagglutinationsprobe von Paul und Bunnel fiel mehrfach negativ aus.

Eine Agranulocytose ist durch folgende Ueberlegungen auszuschließen:

1. die Leukozytenwerte sind während des ganzen Krankheitsverlaufs normal, auch die Zahl der Segmentkernigen liegt trotz einer gewissen Verminderung wesentlich höher als bei chronisch rezidivierender Agranulocytose.
2. es fehlen sämtliche anderen Krankheitserscheinungen, die sonst im Verlauf einer Agranulocytose aufzutreten pflegen.
3. die absolute Lymphozytose, die in unserm Fall bestand, wird im allgemeinen bei chronisch-rezidivierender Agranulocytose nicht beobachtet.

Unsere drei selbst beobachteten Fälle lassen sich somit in keines der bekannten Krankheitsbilder einreihen.

Im Anschluß daran sei nochmals kurz auf einen ähnlichen Sonderfall hingewiesen, der 1933 auf der II. Inneren Abteilung des Krankenhauses Westend beobachtet wurde und den Sand eingehend beschreibt. (Inaug.-Diss. 1934). — Es handelt sich hierbei um einen 33-jährigen Patienten, der unter dem Bild einer akuten Infektion erkrankte. Es traten nach einem einwöchigen Anfangsstadium Kopfschmerzen, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, plötzliches hohes Fieber und Halsschmerzen auf. Mit Beginn des Fiebers, das etwa zehn Tage lang in Form einer Continua anhielt, trat eine erhebliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein.

Klinisch wurden folgende charakteristischen Befunde erhoben:

Zu Beginn der Temperatursteigerung eine deutliche Schwellung der Milz, Achsel- und Halslymphdrüsen. Die Mandeln waren gerötet und geschwollen und wiesen stippchenförmige Beläge auf. Blutplatten blieben steril, ebenso ergaben die Nasen- und Rachenabstriche keinen charakteristischen bakteriologischen Befund, insbesondere keine Fusospirillose und Diphtheriebazillen.

Sehr interessant und auffallend war das Blutbild: Zu Beginn fanden sich im Kubikmillimeter Blut 5 800 weiße Zellen, granulierte Zellen fehlten völlig. Differentialzählung: Lymphozyten 81%, Monozyten 19%. Die Leukozyten sanken in den nächsten Tagen weiter ab bis auf 2 300 Zellen im Kubikmillimeter, die Segmentkernigen schwankten

zwischen 1—5%, während die Lymphozyten sich zugunsten der Monozyten verminderten. Es bestand eine absolute und relative Lymphozytose und Monozytose mit Betonung der Monozytose. — Auch das rote Blutbild zeigte auf der Höhe der Erkrankung eine Veränderung. Die Erythrozytenzahl sank auf 2 850 000, das Hämoglobin auf 58% ab. — Thrombozyten waren stark vermehrt. Mit fortschreitender Genesung stellte sich der Normalzustand des Blutbildes wieder her, sämtliche übrigen Erscheinungen klangen komplikationslos ab. Die Behandlung war fast ausschließlich symptomatisch und bestand außerdem in geringen Mengen von Arsen.

Sand grenzt den selbst beobachteten Fall gegenüber der lymphoidzelligen Angina folgendermaßen ab:

1. Es wurden niemals monozytoide Reizungsformen gefunden, wie sie nach Schultz und Mirisch für lymphoidzellige Angina charakteristisch sind.
2. Die ausgesprochene Leukopenie gegenüber der meist deutlichen Leukozytose bei lymphoidzelliger Angina lassen die lymphoidzellige Angina ausschließen.
3. Die Paul und Bunnel'sche Agglutinationsprobe war zweimal negativ obwohl sie bei lymphoidzelliger Angina positiv ausfällt.

Abgrenzung gegenüber der Agranulocytose.

1. Die Agranulocytose in ihrer reinen Form verläuft meist tödlich.
2. Es fehlen jegliche sonst bei Agranulocytose beobachteten Erscheinungen.
3. Die chronische Agranulocytose weist keine absolute Lymphozytose und Monocytose auf.
4. Die absoluten Leukozytenwerte sind im Vergleich zur Agranulocytose wesentlich höher.
5. Die Achsel-, Halslymphdrüsen- und Milzschwellung wird bei Agranulocytose nicht beobachtet.
6. Bei chronisch rezidivierender Agranulocytose besteht auch in subjektiv gesunden Zeiten eine Granulozytopenie, während in dem von Sand beschriebenen Fall eine völlige Heilung eintrat.
7. Der Fibrinogengehalt des Blutserums, der nach Poetzel bei Agranulocytose herabgesetzt ist, war in Sand's Fall erhöht.

In der amerikanischen Literatur beschreiben Rosenthal und Abel 14 Fälle von „Leukopenie Infectious Monocytosis". Davon sollen drei im folgenden kurz geschildert werden, da sie ebenfalls Sonderfälle darstellen. Die restlichen elf Fälle konnten nicht mit herangezogen werden,

da sie teils wegen der Aetiologie (Pyramidon-, bzw. Salvarsanmedikation), teils wegen des Krankheitsverlaufs, der einwandfrei eine Agranulocytose erkennen ließ, von unseren Betrachtungen ausgeschlossen werden müssen.

Fall 1: Eine 35-jährige Frau, die früher nie ernstlich krank gewesen war, erkrankte plötzlich mit Schüttelfrost, Fieber, Uebelkeit und Mattigkeit und wurde schließlich benommen. Medikamente hatte sie nicht eingenommen. Sie wurde in schwer toxischem, benommenem Zustand ins Krankenhaus eingeliefert, war aber ansprechbar. An der Zungenspitze befand sich eine große, weißlich belegte Ulceration. Die Milz war unter dem Rippenbogen palpabel.

Blutbild: Hämoglobin 70%, Erythrozyten 4 450 000, Leukozyten 900, Thrombozyten 280 000. Differentialzählung: Stabkernige 1%, Segmentkernige —, Lymphozyten 69%, Monozyten 23%, Myeloblasten 3%, Macrophagen 4%. Blutkulturen ergaben massenhaft hämolytische Streptokokken.

Verlauf: Zunächst verschlechterte sich der Zustand. Therapeutisch wurde frühzeitig Pentosenucleotid verabreicht. Wegen des bedrohlichen Allgemeinzustandes wurde eine Bluttransfusion vorgenommen. In der Folgezeit trat eine auffallende Besserung ein, das Fieber sank, die Blutkultur zeigte wesentlich weniger bakterielles Wachstum und der Prozeß an der Zunge heilte ab. Das Blutbild wurde völlig normal und Patientin konnte nach drei Wochen geheilt entlassen werden.

Fall 2: Eine 26-jährige Patientin wurde wegen Uebelkeit, Appetitlosigkeit, Fieber und Rückenschmerzen, die vor neun Tagen aufgetreten waren, aufgenommen. Seit fünf Tagen litt Patientin an Halsschmerzen. Ueber das Einnehmen von irgendwelchen Arzneimitteln ist nichts bekannt.

Befund bei der Aufnahme: Schwellung des rechten Unterlids, an der linken Wangenschleimhaut ein mit schwarzem Schorf bedecktes Geschwür, Ulcerationen am Zahnfleisch des Ober- und Unterkiefers, Rachen und Tonsillen gerötet.

Blutbild: Hämoglobin, Erythrozyten- und Plättchenzahl normal. Es bestand eine deutliche Leukopenie und Neutropenie mit relativer Lympho- und Monozytose. Die Prognose wurde im Hinblick auf die ausgesprochene Monozytose günstig gestellt.

Verlauf: Das Fieber fiel allmählich zur Norm ab. Täglich wurden 3 ccm Leberextrakt intramuskulär gegeben. Nach einer Woche wurde das Blutbild normal, die Ulcerationen im Mund heilten ab und Patientin wurde nach 13 Tagen entlassen.

Einen Monat später bekam Patientin eine Zeit lang 0,25 g Pyramidon täglich, ohne daß das Blutbild verändert wurde.

Fall: 3: Ein 14-jähriger Junge erkrankte an einem Katarrh der oberen Luftwege, der sich innerhalb von drei Tagen wesentlich besserte. Zwei Tage später traten aber Frösteln, Halsschmerzen, Uebelkeit und Appetitlosigkeit auf. Patient erhielt Acid. Acetyl. Salizylic. Er hatte nie Amidopyrin eingenommen. Man beobachtete keine Ulcerationen.

Blutbild: 2100 Leukozyten, Polynucleäre 1%, Eosinophile 2%, Lymphozyten 81%, Monozyten 16%.

Verlauf: Der Zustand verschlechterte sich, die Temperatur stieg rasch an. Der Patient wurde benommen. An der Lippenschleimhaut und am Zahnfleisch traten Ulcerationen auf. Blutbild: Hämoglobin 100%, Erythrozyten 5 390 000, Thrombozyten 200 000, Leukozyten 3 700, Stabkernige 0,5%, Eosinophile 6%, Basophile 1%, Lymphozyten 40,5%, Monozyten 52%. — In Anbetracht der deutlichen Leukopenie und Monozytose stellte man die Diagnose „Leukopenic infectious monocytosis" und eine günstige Prognose.

Etwa am 12. Krankheitstag wurden die Ulcerationen größer und breiteten sich vom Zahnfleisch auf die Wangenschleimhaut aus. Weißliche Beläge bedeckten die Nekrosen. Am nächsten Tag trat die Besserung ein. Die Leukozyten stiegen auf 4 500 im Kubikmillimeter an, die Neutrophilen auf 20%. Die Nekrosen stießen sich bald ab und am 15. Tag fühlte sich Patient völlig wohl. Trotzdem zeigte das Blutbild noch während der nächsten drei Monate eine Abweichung von der Norm.

Zusammenfassung.

Wie in den von uns beobachteten Fällen erkrankten drei Personen in jugendlichem Alter mit den Zeichen einer akuten Infektion: Hohes Fieber, schwerer Allgemeinzustand, in zwei Fällen sogar mit Benommenheit. Ferner traten Appetitlosigkeit und Halsschmerzen hinzu. Bei allen drei Fällen wurden Ulcerationen und Nekrosen der Zungen- und Wangenschleimhaut beobachtet. An weiteren Symptomen wurde beobachtet: Milzschwellung in einem Fall, Schwellung und Rötung der Tonsillen in einem Fall. —

Besonders bemerkenswert sind die Veränderungen des Blutbilds in allen drei Fällen. Folgende Abweichungen von der Norm werden festgestellt:

1. eine deutliche Leukopenie,
2. eine relative und absolute Lymphozytose und Monozytose,
3. eine ausgesprochene Herabsetzung der Granulozytenzahl.

In einem Fall bestand gleichzeitig eine geringe Verminderung des Hämoglobingehalts und der Erythrozytenzahl. Die beiden andern Fälle zeigten ein normales rotes Blutbild und normale Plättchenzahl.

Bakteriologisch wurden in der Blutkultur eines Falles massenhaft hämolytische Streptokokken festgestellt.

Die für lymphoidzellige Angina charakteristischen plasmazellulären Monozytoiden wurden nicht beobachtet. Die Agglutinationsprobe nach Paul und Bunnel wurde nicht angestellt.

Die Therapie bestand in Bluttransfusionen, Verabreichung von Leberextrakten und Pentosenukleotiden.

Sämtliche Krankheitserscheinungen gingen in der Genesungszeit restlos zurück, auch das Blutbild zeigte in der Folgezeit keine krankhaften Veränderungen mehr.

Von der lymphoidzelligen Angina unterscheiden sich die Rosenthal'schen Fälle:

1. Durch das Fehlen einer generalisierten Lymphdrüsenschwellung.
2. Durch das Fehlen einer Leukozytose.
3. Durch das Fehlen der monozytoiden Reizungsformen im Blut.
4. Durch das Fehlen einer ausgesprochenen Angina.

Gegen die Annahme einer Agranulocytose spricht:

1. der Ausgang in völlige Genesung.
2. die zum Teil hohe absolute Vermehrung der „Einkernigen" im Beginn der Erkrankung.
3. die Wiederherstellung eines vollkommen normalen, weißen Blutbilds, während bei chronisch rezidivierender Agranulocytose auch in beschwerdefreien, subjektiv gesunden Zeiten eine deutliche Granulozytopenie besteht.

Somit lassen sich auch diese drei Fälle in keines der bekannten Krankheitsbilder einordnen.

Sabrazès und Saric beschreiben in „Angines lympho-monocytaires, Agranulocytoses, Leucémies leucopéniques", unter anderem eine Reihe von Fällen, von denen zwei den von uns beobachteten Fällen ähneln. Sie sollen deshalb kurz geschildert werden.

Fall 1: Eine 29-jährige Patientin, die kurz zuvor typhuskrank war, wird wegen allgemeiner Erschöpfung ins Krankenhaus aufgenommen. Der Thyphus war verhältnismäßig leicht verlaufen, allerdings von einem

vorübergehenden Ikterus begleitet. Zwei Tage vor der Einlieferung ins Krankenhaus erkrankt Patientin an einer Angina mit schmierigen Belägen und hohem Fieber (39,5—40°).

Bei der Aufnahme ist Patientin sehr schwach und blaß. Die Tonsillen sind geschwollen, zerklüftet und mit weißlichen Stippchen bedeckt. Bei der bakteriologischen Untersuchung wurden grampositive Kokken gefunden, jedoch keine Fusospirillose und keine Diphtheriebazillen. Die Leber ist nicht vergrößert, die Milz eben tastbar. Sämtliche Hals-, Achsel- und Leistendrüsen weisen eine mäßige Vergrößerung auf.

Blutbild: Erythrozyten 1 178 000, Hämoglobin 60%; Leukozyten 6 800, Lymphozyten 62,5%, Monozyten 37,5%, Granulozyten —; die Plättchen zeigen keine wesentliche Abweichung von der Norm. — Blutungszeit 2 Minuten, Blutgerinnungszeit 8 Minuten.

In den folgenden Tagen steigt die Leukozytenzahl beträchtlich an, ebenso wird die Zahl der Segmentkernigen allmählich wieder normal. Gleichzeitig tritt eine rasche Besserung im Allgemeinbefinden ein, auch das rote Blutbild wird normal.

Fall 2: Eine 23-jährige Patientin erkrankt schon zwei Monate vor der Krankenhausaufnahme mit allgemeiner Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Es treten heftige Koliken, Kopfschmerzen, Durchfälle und Erbrechen sowie Fieber auf. Das Fieber schwankt einige Zeit zwischen 38—39° und steigt einmal auf 40,2°, fällt jedoch wieder zur Norm ab. — Zwei Tage vor der Einlieferung ins Krankenhaus traten erneut Erbrechen und Temperaturanstieg auf. Hinzu kam noch ein Ikterus.

Befund bei der Aufnahme: Patientin ist somnolent, aber ansprechbar. Klagt über Zerschlagenheit. Temperatur 37,8°, Puls klein, regelmäßig 140 i. d. Min. Die Haut ist zitronengelb, keine Petechien, kein Exanthem, kein Pruritus. Schleimhäute auffallend blaß. Tonsillen etwas vergrößert und gerötet, bei der bakteriologischen Untersuchung wurden nur Kokken und einige Spirillen gefunden. Leber nicht tastbar. Milz anscheinend kaum vergrößert, keine Drüsenschwellung. Ueber dem Herzen einige anämische Geräusche. Lunge ohne krankhaften Befund.

Blutbefund: Erythrozyten 1 130 000, Hämoglobin 40%, Leukozyten 1800, Lymphozyten 80%, Monozyten 20%, Segmentkernige —.

Verlauf: In den nächsten Tagen blieb der Zustand der Patientin annähernd gleich, dann fiel die Temperatur auf 37,5°, der Appetit besserte sich und besonders der Blutbefund zeigte eine auffallende Besserung. Die Leukozyten stiegen rasch an, ebenso die Neutrophilen, bei gleichzeitigem Auftreten von Myeloblasten und Myelozyten. Auch die

Erythrozytenwerte und das Hämoglobin zeigten eine wesentliche Steigerung. Einen Monat später konnte Patientin völlig geheilt mit normalen Blutwerten entlassen werden. Auch später angestellte Untersuchungen ergaben normale Blutbefunde. — Die Therapie bestand in der Hauptsache in Blutübertragungen.

Zusammenfassend kann zu den von Sabrazès und Saric beschriebenen Fällen gesagt werden, daß es sich um Patienten im jugendlichen Alter handelt. In Fall 1 trat die Erkrankung im Anschluß an Typhus auf, in Fall 2 als interkurrente Erkrankung.

Die beobachteten Krankheitserscheinungen waren folgende: Angina mit Belägen in Fall 1, Schwellung und Rötung der Tonsillen in Fall 2, die bakteriologischen Untersuchungen ergaben keinen charakteristischen Befund. Milzschwellung in beiden Fällen, in Fall 1 eine generalisierte Lymphdrüsenschwellung. Ikterus in Fall 2. Der Blutbefund zeigt in beiden Fällen eine starke Herabsetzung des Hämoglobingehalts und der Erythrozytenzahl. Die Leukozytenzahl ist ebenfalls vermindert, besonders in Fall 2. Die Granulozyten fehlten im Beginn der Erkrankung völlig. Dagegen bestand zunächst eine relative und zum Teil absolute Lymphozytose und Monozytose. Die Veränderung des Blutbilds ging im Verlauf der Genesung wieder zurück, vorübergehend trat eine Leukozytose auf. Am Ende der Erkrankung war der Blutbefund in beiden Fällen normal. Die für die lymphoidzellige Angina charakteristischen monozytoiden Reizungsformen (W. Schultz und Mirisch) wurden nicht gefunden. Die Thrombozytenzahl war normal.

Die Paul und Bunnel'sche Agglutinationsprobe wurde nicht ausgeführt. Der unmittelbare Ausgang der Erkrankung war stets eine Heilung.

Rezidive und Uebergänge in chronisch-leukopenische Zustände wurden nicht beobachtet.

Von der lymphoidzelligen Angina unterscheiden sich die Fälle von Sabrazès und Saric:

1. durch die Leukopenie,
2. durch das Fehlen der monozytoiden Reizungsformen im Blut,
3. durch das vom Autor abweichend geschilderte klinische Krankheitsbild.

Die Agranulocytose läßt sich ausschließen:

1. durch die vorübergehend vorhandene deutliche Milz- und Lymphdrüsenschwellung.
2. durch die zum Teil absolute Lymphozytose.
3. durch das Fehlen von Nekrosen und die völlige Wiedergesundung.

Schließlich soll noch ein Fall, den Tullio de Sanctis Monaldi unter dem Titel „Osservazioni e ricerche in un caso d'angina con monocitosi ed in uno con ipogranulocitosi sanguigna" beschreibt, herangezogen werden.

Ein 26-jähriger Patient erkrankt mit Husten, Fieber (38,5—39°) und allgemeiner Mattigkeit. Die katharrhalischen Erscheinungen gingen nach kurzer Zeit zurück, statt dessen traten heftige Schluckbeschwerden mit Rötung des Rachens und Gaumens, sowie des Zahnfleischs auf. Die Tonsillen wiesen vereinzelte, weiße Stippchen auf.

Objektiver Befund: Blasser Patient, Rötung und Schwellung, sowie Schmerzhaftigkeit des gesamten Zahnfleischs. Auf der linken Tonsille ein etwa pfennigstückgroßes Geschwür, dessen Grund graurot gefärbt ist. Der obere Tonsillenpol ist von einem grauen, schmierigen Belag bedeckt. Foetor ex ore. Starke Schwellung der linken Kieferwinkeldrüse, Achsel- und Leistendrüsen leicht vergrößert. Leber eben tastbar, nicht schmerzhaft. Milz leicht vergrößert, nur bei tiefer Inspiration tastbar.

Blutbild: Erythrozyten 4 020 000, Hämoglobin 70%, Leukozyten 14 718, Plättchen 220 000. Differentialzählung: Segmentkernige 43,5%, Lymphozyten 40,8%, Monozyten 14,9%, Eosinophile 0,8%.

Blutkulturen waren steril. Bakteriologische Untersuchungen des Rachenabstrichs ließen Diphtherie und Plaut Vincent'sche Angina ausschließen.

Verlauf: Das Geschwür im Pharynx wird größer, die Pseudomembranen gehen auch auf die ganze rechte Tonsille über und überziehen teilweise die Uvula und den weichen Gaumen. Wiederholte bakteriologische Untersuchungen ergeben lediglich Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken. Die Leukozytenzahl steigt an, ebenso im Differentialblutbild die Lymphozyten und Monozyten. — Die generalisierte Lymphdrüsenschwellung nimmt zu, ebenso die Milz- und Leberschwellung. —

In der folgenden Woche sinkt die Leukozytenzahl rasch bis auf 1000 Leukozyten im Kubikmillimeter. Im Differentialblutbild findet man nur noch 2,9% Segmentkernige, während die Lymphozyten gleichzeitig auf 86,9% und die Monozyten auf 10,2% ansteigen. — Ein vorübergehender Ikterus der Haut und Skleren tritt auf, ohne das Allgemeinbefinden wesentlich zu beeinträchtigen. Im Verlauf der nächsten vier Wochen bilden sich sämtliche Erscheinungen zurück, auch das Blutbild zeigt völlig normale Werte. —

Monaldi stellt die Diagnose Angina mit Granulozytopenie von essentiellem Typ auf Grund folgender Symptome:

1. der schwere Allgemeinzustand.
2. das hohe, remittierende Fieber.

3. die ulcero-nekrotische Angina.
4. der Ikterus, der auf eine Hepatitis acuta durch bakterielle oder toxische Schädigung zurückzuführen ist.
5. die Veränderung des weißen Blutbilds.

Monaldi glaubt daß es sich um eine Krankheit „sui generis" handelt, die nicht konstitutionell bedingt ist. Er verneint die Frage der Infektiosität, nachdem mehrfach angelegte Blutkulturen steril blieben und erklärt die Aetiologie der Angina mit Leukopenie für ungeklärt.

Zusammenfassend kann hierzu gesagt werden, daß ein jugendlicher Patient akut erkrankte mit Fieber, Schmerzen des Zahnfleischs und Schluckbeschwerden. Die ulcero-nekrotischen Prozesse der Tonsillen und im Pharynx nahmen zunächst zu, gleichzeitig stiegen die Leukozytenwerte an. Man beobachtete ferner eine generalisierte Lymphdrüsenschwellung, Milz und Leber waren vergrößert. Plötzlich sank die Leukozytenzahl erheblich, ebenso die Zahl der Granulozyten, während gleichzeitig eine erhebliche Lymphozytose bestand. Die monozytoiden Reizungsformen, die für lymphoidzellige Angina charakteristisch sind, wurden nicht beobachtet. Blutkulturen blieben steril, bakteriologische Untersuchungen des Rachenabstrichs lieferten keinen Anhalt für Diphtherie oder Plaut Vincent'sche Angina.

Im Verlauf der vier Wochen währenden Genesungszeit bildeten sich sämtliche Erscheinungen zurück, das Blutbild zeigte völlig normale Werte. Die Paul und Bunnel'sche Agglutinationsprobe wurde nicht angestellt.

Von der lymphoidzelligen Angina ist der Monaldi'sche Fall zu trennen:

1. wegen der Leukopenie,
2. wegen des Fehlens der monozytoiden Reizungsformen,
3. wegen des vom Autor als abweichend geschilderten klinischen Bildes.

Von der Agranulocytose ist der Monaldi'sche Fall abzugrenzen:

1. wegen des Ausgangs in völlige Genesung,
2. wegen der allgemeinen Lymphdrüsen- und Milzschwellung,
3. wegen der zum Teil absoluten Lymphozytose.

Auf Grund der drei selbst beobachteten Fälle, der drei Fälle aus der amerikanischen, den beiden aus der französischen und dem einen aus der italienischen Literatur läßt sich also feststellen, daß benigne Fälle von Anginen mit Blutleukopenie und Neutrophilendefekt vorkommen, die aetiologisch differie-

Schrifttum.

Arneth: Die speziellen Blutkrankheiten, 1930, II. Bd.

de Sanctis Monaldi, Tullio: Osservazioni e ricerche in un caso d'angina con monocitosi ed in uno con ipogranulocitosi sanguigna. Riforma med. 1933.

Rosenthal, Nathan, and Harold A. Abel, The significance of the monocytes in agranulocytosis (leucopenic infectious monocytosis), Amer. J. clin. Path. 1936.

Sabrazès et Saric: Angines lympho-monocytaires Agranulocytoses, Leucémies leucopéniques, Paris 1935.

Sand, H.: Ueber die Sonderstellung von Anginen mit Blutleukopenie und Neutrophilendefekt außerhalb der bisher bekannten Formen, Inaug.-Diss. 1936.

Schilling, V.: Das Blutbild und seine klinische Verwertung, 1933.

Schultz, W.: Agranulocytose - lymphoidzellige Angina, Therapie der Gegenwart, 1934.

— —: Ueber lymphoidzellige Angina, Ber. phys.-med. Ges. Würzburg 1937.

Schultz, W. und Mirisch, Virch.-Arch. 1927, H. 3.

Schultz, W.: Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln, Berlin 1925.

— —: Aplasien mit besonderer Berücksichtigung der hämorrhagischen Diathese. Med. Welt 1938.

Lebenslauf.

Am 28. August 1911 wurde ich als Tochter des Studienrats Adolf Wittlinger und seiner Ehefrau Alwine, geb. Fritz, in Bietigheim geboren. Von Ostern 1918 bis Ostern 1931 besuchte ich die Mädchenoberrealschule in Stuttgart-Bad Cannstatt, wo ich 1931 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1932 begann ich das Studium der Medizin in Freiburg, studierte dann in München und Tübingen, wo ich im Sommer 1934 nach fünfsemestrigem vorklinischem Studium die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach vorgeschriebenem sechssemestrigem Studium in Berlin, Graz und Tübingen bestand ich im Dezember 1937 die ärztliche Staatsprüfung in Tübingen. Während des praktischen Jahres war ich auf der II. Inneren Abteilung und auf der I. Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Westend tätig.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle allen meinen Lehrern meinen ergebensten Dank auszusprechen, insbesondere Herrn Professor Dr. Werner Schultz für die Ueberlassung des Themas und das Interesse, das er meiner Arbeit entgegengebracht hat.

ren von der lymphoidzelligen Angina und der Agranulocytose und die verschiedene gemeinsame Züge tragen, nämlich:

1. den Ausgang in völlige Genesung,
2. einen in der Regel negativen Ausfall der Paul und Bunnel'schen Agglutinationsprobe,
3. das klinische Bild, das wir mehrfach eingehend geschildert haben und das von dem bekannten Symptomenkomplex der Agranulocytose und lymphoidzelligen Angina erheblich abweicht.